

**No English title available.**

Patent Number: DE4432633  
 Publication date: 1996-03-21  
 Inventor(s): SINGER PETER DR MED (DE)  
 Applicant(s): SINGER PETER DR MED PRIV DOZ (DE)  
 Requested Patent: ☐ DE4432633  
 Application Number: DE19944432633 19940914  
 Priority Number(s): DE19944432633 19940914  
 IPC Classification: A61K31/20; A61K31/355; A61K31/57; A61K35/60; A61K47/44,  
 EC Classification: A61K31/20, A61K31/57  
 Equivalents:

**Abstract**

Pharmaceutical prepn. for local treatment of chronic inflammatory skin disorders, esp. flaking (psoriasis), neurodermatitis and eczema, contains at least one w-3-fatty acid (I) as active agent, in a formulation for topical use. Pref. (I) is eicosapentaenoic acid, and/or is obtd. from natural fish oil from sea fish, or a concentrate or liver extract of these. The prepn. contains 1-5 wt.% of an antioxidant (II), and other antiinflammatory such as cortisol or a deriv., and a salve base (III). (II) is natural or synthetic vitamin E. (III) comprises 5-10 wt.% yellow wax (cera flava), 5-10 wt.% paraffin (paraffinum durum), 10-30 wt.% wool wax (adepts lanae), and/or 10-30 wt.% hard fat (adepts solidus).

Data supplied from the esp@cenet database - 12

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 32 633 A 1**

⑳ Akt nzeichen: P 44 32 633.5  
㉔ Anmeldetag: 14. 9. 94  
㉕ Offenlegungstag: 21. 3. 96

㉖ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A61 K 31/20**  
A 61 K 31/355  
A 61 K 31/57  
A 61 K 35/60  
A 61 K 47/44  
// (A61K 31/20,  
31:355) (A61K 31/20,  
31:57) (A61K 31/20,  
35:60) (A61K 31/20,  
47:44)

DE 4432633 A1

㉗ Anmelder:  
Singer, Peter, Dr.med. Priv.-Doz., 64625 Bensheim,  
DE  
  
㉙ Vertreter:  
Läufer, M., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 30173  
Hannover

㉚ Erfinder:  
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ㉛ Pharmazeutisches Präparat zur lokalen Behandlung chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten
- ㉞ Das pharmazeutische Präparat in Form einer Heilsalbe, -creme oder Tinktur enthält wenigstens eine Omega-3-Fettsäure, beispielsweise Eicosapentaensäure, und wird lokal auf die von chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten - wie Schuppenflechte (Psoriasis), Neurodermitis oder Ekzem - befallenen Hautstellen appliziert.

DE 4432633 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anm lder eing reichten Unt rlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01. 96 508 092/41

7/32

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat zur lokalen Behandlung chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten, insbesondere von Schuppenflechte (Psoriasis), Neurodermitis und Ekzem.

Die Schuppenflechte (Psoriasis), die Neurodermitis und das Ekzem gehören in vielen Ländern zu den häufigsten Hautkrankheiten. Von der Schuppenflechte sind beispielsweise in mehreren Ländern 1 bis 2 Prozent der Bevölkerung befallen. In anderen Ländern ist sie dagegen auffallend selten.

Bei Eskimos in Grönland treten chronische Hautkrankheiten nach statistischen Erhebungen 20mal weniger auf als bei Europäern. Diese erhebliche Diskrepanz wird auf die — unter traditionellen Lebensbedingungen — extremen Ernährungsgewohnheiten der Eskimos mit einem reichlichen Verzehr maritimer Nahrungsmittel (Robben, Walffleisch, Fisch) zurückgeführt. Diese sind durch einen hohen Gehalt an hochungesättigten Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure) gekennzeichnet. Gleichzeitig enthalten sie nur verhältnismäßig geringe Mengen an Omega-6-Fettsäuren (Linolsäure und Arachidonsäure). Demgemäß ist die Relation von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren in der Nahrung und folglich in den Körperzellen (Zellmembranen) der Eskimos stark zugunsten der ersteren verschoben.

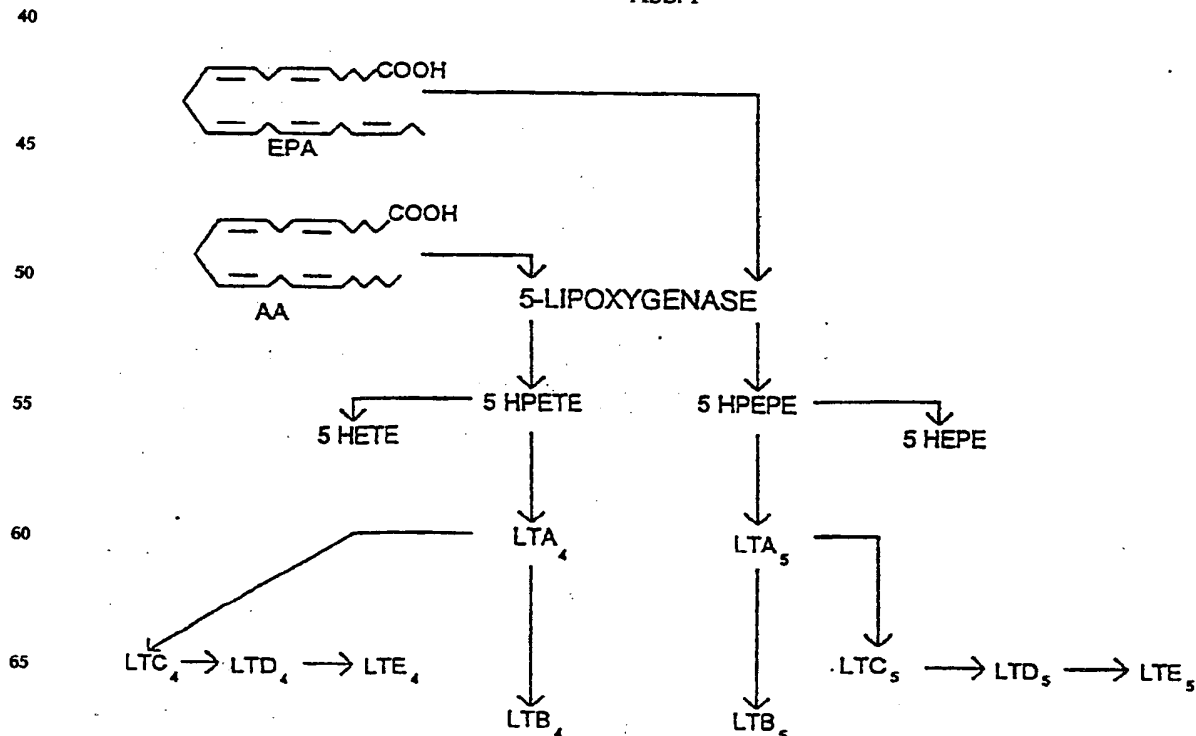
Dagegen hat in Ländern, in denen chronisch-entzündliche Hautkrankheiten — beispielsweise die Schuppenflechte (Psoriasis) — häufig vorkommen, die Nahrung nur einen geringen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren. Unter den Ernährungsbedingungen in diesen Ländern sind fette Seefische (Makrele, Hering, Lachs) die wichtigsten Nahrungsquellen für Omega-3-Fettsäuren. Andererseits ist der Nahrungsgehalt an Omega-6-Fettsäuren in den Ländern, in denen die chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten häufig sind, hoch. Daher ist die Relation von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren in der Nahrung und demzufolge in den Körperzellen (Zellmembranen) von Bewohnern dieser Länder zugunsten der letzteren verschoben.

Obwohl die genannten Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure) und Omega-6-Fettsäuren (Linolsäure und Arachidonsäure) zu den essentiellen Fettsäuren gehören, können sie nicht ineinander umgewandelt werden oder sich in der Nahrung bzw. im menschlichen Organismus gegenseitig ersetzen. Es besteht sogar ein Antagonismus; d. h. eine reichliche Zufuhr von Omega-6-Fettsäuren mit der Nahrung kann den Gehalt an Omega-3-Fettsäuren in den Körperzellen vermindern und umgekehrt.

Dieser Antagonismus spielt eine wichtige Rolle in dem Krankheitsprozeß, der beispielsweise der Schuppenflechte zugrunde liegt. Im folgenden werden die biochemischen Grundlagen der Schuppenflechte (Psoriasis) dargelegt.

Unter Beteiligung eines Enzyms, der 5-Lipoxygenase werden aus Arachidonsäure — über hochaktive und schnell zerfallende Zwischenprodukte — sogenannte Leukotriene der "Vierer-Reihe" (Leukotrien B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> und E<sub>4</sub>) gebildet. Von ihnen ist insbesondere das Leukotrien B<sub>4</sub> infolge seiner starken entzündungsfördernden Wirkung von Bedeutung. Andererseits werden unter Beteiligung desselben Enzyms aus Eicosapentaensäure sogenannte Leukotriene der "Fünfer-Reihe" (Leukotrien B<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>, D<sub>5</sub> und E<sub>5</sub>) synthetisiert. Von ihnen ist insbesondere das Leukotrien B<sub>5</sub> infolge seiner schwachen entzündungsfördernden Wirkung (10mal schwächer als Leukotrien B<sub>4</sub>) bedeutsam.

Abb. 1



## Vereinfachtes Schema der Synthese von Leukotrienen

## Abkürzungen:

EPA = Eicosapentaensäure

AA = Arachidonsäure

LTB4 = Leukotrien B4

LTB5 = Leukotrien B5

HPETE, HPEPE, HETE, HEPE = hochaktive Zwischenprodukte

Außerdem hat Leukotrien B5 eine verdrängende (kompetitive) Wirkung gegenüber Leukotrien B4. Im Ergebnis beider Effekte (vermehrte Bildung des weniger wirksamen Leukotrien B5 und Reduktion des stark wirksamen Leukotrien B4) wirken die mit der Nahrung zugeführten Omega-3-Fettsäuren entzündungshemmend. Daraus ergibt sich, daß — analog zu dem Verhältnis von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren — das Verhältnis von Leukotrien B5 zu Leukotrien B4 von größerer Bedeutung ist als die absoluten Konzentrationen der Einzelkomponenten.

Da die Schuppenflechte zu den chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Haut gehört, steht die entzündliche Komponente im Mittelpunkt des Krankheitsprozesses und der Bemühungen um ihre Behandlung. In entzündlichen Herden der Schuppenflechte wurden stark erhöhte Konzentrationen von Arachidonsäure und Leukotrien B4 nachgewiesen. Desweiteren fand sich eine verstärkte Synthese von Leukotrien B4 aus Arachidonsäure. Injektionen von Leukotrienen der "Vierer-Reihe" (Leukotrien B4, Leukotrien C4 und Leukotrien D4) führten in der normalen Haut zu Entzündungsreaktionen. Die lokale Applikation von Leukotrien B4 auf die normale Haut in Konzentrationen, wie sie in Entzündungsherden bei der Schuppenflechte nachgewiesen wurden, bewirkten die Entstehung von kleinsten Abszessen, wie sie für die Schuppenflechte charakteristisch sind. Andererseits wirkte das aus der Eicosapentaensäure synthetisierte Leukotrien B5 schwächer entzündungsfördernd.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein pharmazeutisches Präparat zur Behandlung chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten, insbesondere von Schuppenflechte (Psoriasis), Neurodermitis und Ekzem, zu finden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein pharmazeutisches Präparat gelöst, das in einer für die lokale Anwendung geeigneten Formulierung vorliegt und wenigstens eine Omega-3-Fettsäure als Wirkstoff enthält.

Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, daß Omega-3-Fettsäuren bei lokaler Applikation — beispielsweise in Form einer Fischöl-Heilsalbe — die Entzündung der Haut entsprechend dem oben beschriebenen Krankheitsprozeß unterdrücken. Ausreichende Penetration in die Haut sollte dabei durch geeignete Träger- und Hilfsstoffe sichergestellt werden.

Zwar wurde bereits versucht, durch die Zufuhr von Eicosapentaensäure mit der Nahrung eine mögliche Verminderung der Arachidonsäure und des aus ihr gebildeten Leukotrien B4 in den entzündlichen Herden der Schuppenflechte zu erreichen und somit insgesamt die entzündliche Komponente bei der Schuppenflechte zu unterdrücken. Hierzu liegen mehrere klinische Studien vor, in denen Patienten mit Schuppenflechte Fischölkapseln, die reichlich Omega-3-Fettsäuren enthalten, in hohen Dosen 10–50 g täglich über mehrere Monate einnahmen. (Entsprechende Mengen an Seefischen als Nahrungsquellen von Omega-3-Fettsäuren wären unrealistisch hoch.) Die Mehrzahl der wissenschaftlichen Untersuchungen führte zu einer Besserung der entzündlichen Symptome der Schuppenflechte. Der Nachteil der Einnahme von Fischölpräparaten liegt in der Notwendigkeit einer chronischen Aufnahme zahlreicher Kapseln (bis 20 pro Tag). Sie ist auf Dauer unzumutbar und kann — zumindest in den bisher angewandten Mengen — Nebenwirkungen auslösen.

Der Vorteil der lokalen Anwendung wie bei der Erfindung vorgesehen besteht darin, daß der Organismus der so behandelten Patienten nicht durch die Aufnahme großer Mengen von Omega-3-Fettsäuren mit der Nahrung systemisch belastet wird. Außerdem kann die gewünschte Anreicherung von Omega-3-Fettsäuren durch die Anwendung einer Fischöl enthaltenden Salbe genau lokalisiert und auf die entzündlichen Herde auf der Haut beschränkt werden.

Behandlungsversuche mit der lokalen Anwendung des Präparats nach der Erfindung waren erfolgreich. Es kam zu einem deutlichen Rückgang der Entzündungssymptome (Rötung der Haut, Schuppung, Juckreiz). Bei systematischen Versuchen dieser Art ist es von Vorteil, daß die entzündlichen Herde der Schuppenflechte in vielen Fällen symmetrisch angeordnet sind, z. B. an beiden Ellenbogen, Unterarmen oder Kniegelenken. Die Wirksamkeit des Präparats konnte daher leicht durch Auftragen an einer befallenen Hautstelle gegenüber einem symmetrisch dazu aufgetragenen unwirksamen Vergleichspräparat (Placebo) kontrolliert werden.

Als Quelle von Omega-3-Fettsäuren kommen vorzugsweise natürliche, allgemein erhältliche Fischöle in Betracht, z. B. Lachsöl, Makrelenöl, Heringsöl, Menhadenöl oder daraus hergestellte Konzentrate. So enthält beispielsweise Lachsöl-Konzentrat ca. 18 Volumenprozent Eicosapentaensäure und 12 Volumenprozent Docosahexaensäure. Die verwendeten Fischöle müssen in ihrem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren stabil sein.

Vorzugsweise soll das lokal anzuwendende Präparat nach der Erfindung möglichst viel Omega-3-Fettsäure(n) enthalten, derzeit werden zwischen 30 und 70 Gewichtsprozent Omega-3-Fettsäure, bevorzugt Eicosapentaensäure, als optimal angesehen.

Der typische penetrante Fischgeruch ist durch eine vorherige Desodorierung zu entfernen. Hierzu stehen eine Reihe bekannter Verfahren zur Verfügung. Zu ihnen gehört die Hochvakuumdestillation. Mit ihr werden geruchsintensive Amine als Abbauprodukte von Fischweiß sowie Ketone und Aldehyde als Abbauprodukte von Fetten und Ölen entfernt. Die Einhaltung der Qualität des so gewonnenen geruchlosen Fischöls ist durch geeignete, allgemein bekannte Methoden (quantitativer Nachweis von Aminen, Ketonen und Aldehyden — z. B. mittels Gaschromatographie, HPLC o. a.) zu kontrollieren.

Zur Vermeidung einer Oxidation der Omega-3-Fettsäure(n) durch Luftsauerstoff sind alle Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Präparats unter Stickstoff durchzuführen. Die Einhaltung der Herstellungsbedingungen des Präparats ist ebenso wie die Qualität des Fischöls durch geeignete, allgemein bekannte Methoden

(Fettsäureanalysen — z. B. mittels Gaschromatographie, HPLC o. a. — Bestimmung von Peroxiden und Ermittlung der Peroxidzahl) zu kontrollieren.

Es ist erforderlich, daß auch das fertige Präparat vor Oxidation durch Luftsauerstoff geschützt wird. In Weiterbildung der Erfindung ist daher vorgesehen, daß als Oxidationsschutz natürliches Vitamin E (D-alpha-Tocopherol oder D-alpha-Tocopherolester) oder vollsynthetisches Vitamin E (DL-alpha-Tocopherol oder DL-alpha-Tocopherolester), vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 5 Gew.-%, in dem Präparat enthalten ist. Dieser Oxidationsschutz erstreckt sich auch auf die Lagerung des Präparats bei Zimmer- bzw. Kühlschranktemperatur.

Zur Erhaltung der Stabilität der Omega-3-Fettsäuren oder anderer Bestandteile und zur Sicherung einer gleichbleibenden Konsistenz während der Lagerung ist das Präparat in geeignete, allgemein verwendete Behälter (z. B. (versiegelte) Tuben, luftdicht verschließbare Becher o. ä.) einzubringen und kühl und dunkel aufzubewahren.

Das Präparat soll so formuliert sein, daß ein gutes Penetrationsvermögen, insbesondere in entzündliche Herde der Haut, gegeben ist. Das Präparat kann in jeder hierzu geeigneten Form vorliegen, besonders als (Heil-)Salbe, Creme, Paste oder Tinktur. Eine Heilsalbe sollte gut streichfähig, von weicher Konsistenz und leicht wieder abzuwaschen sein. Wegen der notwendigerweise chronischen Anwendung sollte die Salbe geruchlos sein.

Als Salbengrundlagen können für die Salbenherstellung übliche Substanzen, wie gelbes Wachs (Cera flava), Paraffin (Paraffinum durum), Wollwachs (Adeps lanae) oder Hartfett (Adeps solidus) in üblichen Zumischungen verwendet werden.

Zusätzlich können weitere Träger-, Zusatz- oder Hilfsstoffe in das Präparat eingebracht werden, beispielsweise penetrationsfördernde Hilfsstoffe.

Zur intensivierten Behandlung besonderer Krankheitsverläufe oder -phasen ist der Zusatz von anderen entzündungshemmenden Substanzen, z. B. Cortisol oder Cortisolderivaten, in speziellen Präparationen möglich.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat zur lokalen Behandlung chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten, insbesondere von Schuppenflechte (Psoriasis), Neurodermitis und Ekzemen, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Präparat in einer für die lokale Anwendung geeigneten Formulierung vorliegt und wenigstens eine Omega-3-Fettsäure als Wirkstoff enthält.

2. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure ist.

3. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Quelle von Omega-3-Fettsäuren natürliches Fischöl von Seefischen oder daraus hergestellten Konzentraten oder Lebertran enthalten ist.

4. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Omega-3-Fettsäure zu 30 bis 70 Gewichtsprozent (Gew.-%) enthalten ist.

5. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das eingesetzte Fischöl oder das daraus hergestellte Konzentrat unter den Omega-3-Fettsäuren einen überwiegenden Gehalt an Eicosapentaensäure aufweist.

6. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein durch ein geeignetes Verfahren geruchlos gemachtes Fischöl oder daraus hergestelltes Konzentrat enthalten ist.

7. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Oxidationsschutz natürliches Vitamin E (D-alpha-Tocopherol oder D-alpha-Tocopherolester) oder vollsynthetisches Vitamin E (DL-alpha-Tocopherol oder DL-alpha-Tocopherolester) in einer Menge von 1 bis 5 Gew.-% enthalten ist.

8. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß neben der/den Omega-3-Fettsäure(n) wenigstens ein weiterer, vorzugsweise ein zusätzlich entzündungshemmender Wirkstoff, beispielsweise Cortisol oder ein Cortisolderivat, enthalten ist.

9. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Präparat eine Heilsalbe ist und die Omega-3-Fettsäure(n) in eine geeignete Salbengrundlage eingebracht ist/sind.

10. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Salbengrundlagen gelbes Wachs (Cera flava) in 5–10 Gew.-% und/oder Paraffin (Paraffinum durum) in 5–10 Gew.-% und/oder Wollwachs (Adeps lanae) in 10–30 Gew.-% und/oder Hartfett (Adeps solidus) in 10–30 Gew.-% enthalten sind.

11. Herstellung eines pharmazeutischen Präparats nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine therapeutisch wirksame Menge wenigstens einer Omega-3-Fettsäure mit zur lokalen Anwendung geeigneten Arzneimittelhilfs- und -zusatzstoffen formuliert wird.

12. Herstellung des pharmazeutischen Präparats nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Quelle von Omega-3-Fettsäuren natürliches Fischöl, daraus hergestellte Konzentrate oder Lebertran, vorzugsweise mit einem überwiegenden Gehalt an Eicosapentaensäure, verwendet wird.

13. Herstellung des pharmazeutischen Präparats nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Fischöl oder daraus hergestellte Konzentrat durch ein geeignetes Verfahren, vorzugsweise durch Hochvakuumdestillation, geruchlos gemacht worden ist.

14. Verwendung des pharmazeutischen Präparats nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur lokalen Behandlung von chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten, insbesondere von Schuppenflechte (Psoriasis), Neurodermitis und Ekzem.